

### **Verwendung von Biotin oder einem Biotinderivat zur Aufhellung der Haut und Behandlung von Altersflecken**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Biotin oder einem Biotinderivat alleine, bevorzugt aber zusammen mit Vitamin C oder einem Vitamin C-Derivat, zur Herstellung eines Arzneimittels oder eines kosmetischen Mittels zur Behandlung von Altersflecken, zur Ausglättung von farblichen Hautunebenheiten und/oder zur Aufhellung der natürlichen Hautfarbe.

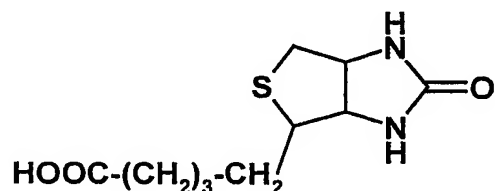
Hautaltersflecken sind Dunkelflecken auf der Haut, die mit der Alterung der Haut entstehen. Sie sind eine Folge von verschiedenen Alterungsprozessen, die durch Lichteinstrahlung beschleunigt werden. Die Haut erscheint so farblich inhomogen.

Die Hautbräunung ist eine natürliche Schutzfunktion der Haut, welche bei verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich stark ausgeprägt ist. In vielen Kulturkreisen gilt eine helle Hautfarbe als attraktiv, so daß ein Bedürfnis nach Aufhellung der natürlichen Hautfarbe besteht.

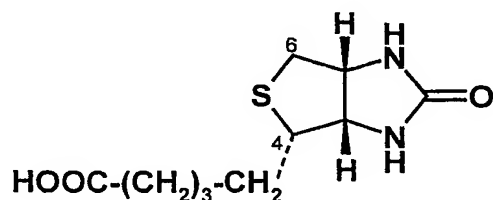
Mittel zur Hautaufhellung sind bekannt, wie z.B. Hydrochinon, Kojisäure, Arbutin, Vitamin C sowie diverse pflanzliche Extrakte. Ein Problem bei vielen Mitteln besteht jedoch darin, daß neben einer Aufhellung der Haut oder einer Beseitigung von Altersflecken Nebenwirkungen wie z.B. Hautirritationen auftreten können. Pflanzliche Extrakte, die weniger hautirritativ sind, zeigen meistens eine nicht ausreichende Wirksamkeit.

Es besteht Bedarf nach weiteren Mitteln, insbesondere kosmetischen Mitteln, die gut hautverträglich sind und dennoch wirksam zur Hautaufhellung, zur Behandlung von Altersflecken und zur Ausglättung von farblichen Hautunebenheiten sind. Die Mittel sollten eine mindestens ebenso gute, bevorzugt eine bessere Wirksamkeit aufweisen wie die bekannten Mittel zur Hautaufhellung.

Biotin ist ein bekannter Wirkstoff, der in zahlreichen kosmetischen Formulierungen und Arzneimitteln vorhanden ist. Bei Biotin handelt es sich um die Verbindung



die in acht verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen kann. Insbesondere wird unter Biotin das D-(+)-Biotin verstanden, also die Verbindung (3aS,4S,6aR)-2-Oxohexahydrothieno[3,4-d]imidazol-4-valeriansäure der Formel



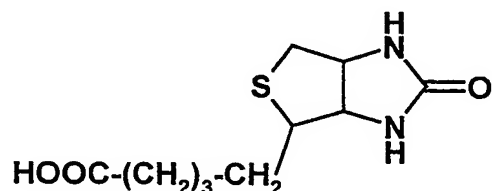
Eine Wirksamkeit von Biotin zur Hautaufhellung ist bislang nicht bekannt.

## 3

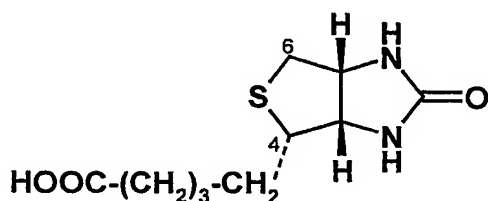
Erfindungsgemäß wurde überraschend gefunden, daß Biotin einen hautaufhellenden Effekt aufweist und damit zur Behandlung von Altersflecken, zur Ausglättung von farblichen Hautunebenheiten sowie zur Aufhellung der natürlichen Hautfarbe verwendet werden kann.

Die Erfindung stellt damit die Verwendung von Biotin zur Herstellung eines Mittels zur Aufhellung der natürlichen Hautfarbe, zur Ausglättung von farblichen Hautunebenheiten und/oder zur Behandlung von Altersflecken zur Verfügung.

Die Bezeichnung "Biotin" bezieht sich erfindungsgemäß auf die acht Stereoisomeren der Formel

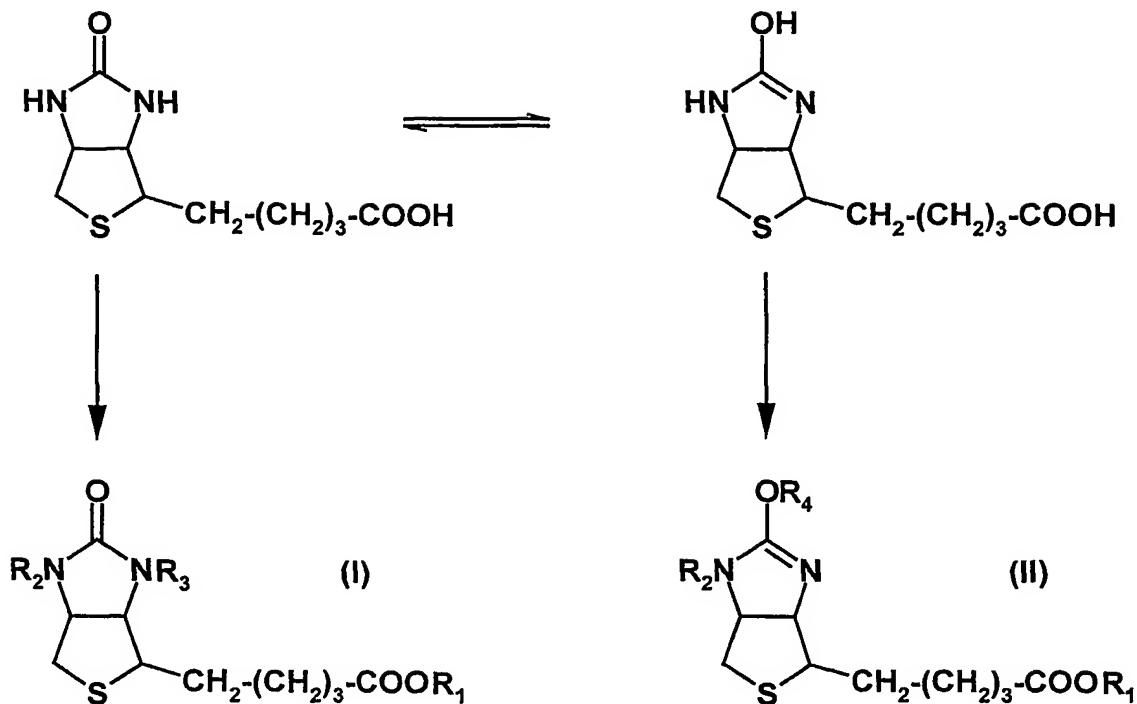


entweder in stereochemisch reiner Form oder als beliebige Mischung von zwei oder mehreren der Stereoisomeren. Besonders bevorzugt ist erfindungsgemäß das D-(+)-Biotin der Formel



Biotinderivate sind dem Fachmann bekannt. Hierunter werden Verbindungen verstanden, die in vitro, insbesondere aber in vivo, in Biotin umgesetzt werden. Besonders bevorzugt sind lipophile Biotinderivate, die in der Regel besser als Biotin selbst durch die Haut penetrieren aber gleichartige Wirkungen wie Biotin erreichen. Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß neben Biotin selbst auch Biotinester, aus denen nach der Penetration durch das Stratum Corneum Biotin durch hauteigene Enzymsysteme wieder freigesetzt wird. Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß Biotinester der Formeln I und II, die sich wie folgt aus Biotin herleiten:

4



$R_1 = \text{H, C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl, C}_5\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl, Aryl}$

$R_2$  und  $R_3 =$  unabhängig voneinander  $\text{H, C}_1\text{-C}_5\text{-Alkoxycarbonyl}$

$R_4 = \text{H, C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkyl, C}_1\text{-C}_5\text{-Alkoxycarbonyl.}$

Ein  $\text{C}_1\text{-C}_{20}\text{-Alkylrest}$  ist bevorzugt ein  $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkylrest}$ , stärker bevorzugt ein  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylrest}$ , wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl-, tert.-Butyl- oder iso-Butylgruppe.

Ein  $\text{C}_5\text{-C}_7\text{-Cycloalkylrest}$  ist bevorzugt eine Cyclohexylgruppe.

Ein Arylrest ist bevorzugt ein  $\text{C}_5\text{-C}_{10}\text{-Arylrest}$ , insbesondere eine Phenylgruppe.

Ein  $\text{C}_1\text{-C}_5\text{-Alkoxycarbonylrest}$  ist bevorzugt ein  $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkoxycarbonylrest}$ .

Bevorzugt ist der Rest  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder ein  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylrest}$ .

Bevorzugt ist zumindest einer der Reste  $R_2$  oder  $R_3$  ein Wasserstoffatom, stärker bevorzugt sind beide Rest  $R_2$  und  $R_3$  Wasserstoffatome. Der Rest  $R_4$  ist bevorzugt ein Wasserstoffatom oder ein  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylrest}$ , stärker bevorzugt ein Wasserstoffatom.

Besonders bevorzugt sind die Reste  $R_2$ ,  $R_3$  und  $R_4$  alle Wasserstoffatome, und der Rest  $R_1$  ist ein  $C_1$ - $C_6$ -Alkylrest, wie vorstehend definiert.

Auch von den Biotinderivaten sind erfindungsgemäß alle stereoisomeren Formen und Salze entweder einzeln oder in beliebigen Gemischen umfaßt.

Erfindungsgemäß können Biotin und die Derivate davon einzeln verwendet werden, es ist aber auch möglich, ein Gemisch aus Biotin und einem oder mehreren seiner Derivate einzusetzen, beispielsweise Biotin im Gemisch mit einem oder mehreren Biotinestern, wie vorstehend definiert. Ebenso können verschiedene Biotinderivate im Gemisch miteinander eingesetzt werden.

Die Herstellung der Biotinderivate ist dem Fachmann bekannt, und hier können übliche Standardmethoden der organischen Chemie eingesetzt werden, z.B. die Veresterung von Biotin mit dem gewünschten Alkohol wie Methanol oder Ethanol unter Wasserabspaltung.

Das Biotin und die Biotinderivate können ebenfalls in der Salz-Form eingesetzt werden. Geeignete Biotinsalze sind nicht besonders eingeschränkt, und hier können Salze mit Alkalien, Erdalkalien und andern geeigneten Metallen, aber auch mit Ammonium und organischen Basen, insbesondere Natrium-, Kalium-, Kalzium- und Magnesiumsalze, genannt werden. Aufgrund der Stickstoffatome kann das Biotin und insbesondere auch die Biotinderivate auch in Form eines Säureadditionssalzes nach Umsetzung mit einer geeigneten Säure, wie einer anorganischen oder organischen Säure, insbesondere einer Mineralsäure, z.B. mit HCl, vorliegen. Das Hydrochloridsalz ist besonders bevorzugt. Die Herstellung der Salze erfolgt auf an sich bekannte Art und Weise z.B. durch Umsetzung des Biotins oder des Derivats davon mit der entsprechenden Base (z.B. NaOH oder KOH) oder der entsprechenden Säure (z.B. HCl).

Soweit im Rahmen dieser Beschreibung von einem "Mittel" gesprochen wird, ohne daß eine genauere Spezifizierung erfolgt, wird hierunter sowohl ein kosmetisches Mittel als auch ein Arzneimittel verstanden. Zur Abgrenzung zwischen kosmetischen Mitteln und Arzneimitteln kann z.B. auf Römpf, Chemielexikon, 10te Auflage und die darin zitierte Literatur verwiesen werden. Erfindungsgemäß bevorzugt wird Biotin zur Herstellung eines kosmetischen Mittels eingesetzt, bei dem das Biotin zusammen mit kosmetisch verträglichen Zusatzstoffen formuliert wird. Erfindungsgemäß ist es aber auch möglich, Biotin zur Herstellung eines Arzneimittels zu verwenden, wobei das Biotin mit pharmazeutisch verträglichen

Zusatzstoffen formuliert wird. Sofern im Rahmen dieser Anmeldung nichts anderes dargelegt wird, sind genannte Zusatzstoffe sowohl kosmetisch verträgliche Zusatzstoffe als auch pharmazeutisch verträgliche Zusatzstoffe.

Erfindungsgemäße bevorzugt handelt es sich bei den Mitteln, zu denen Biotin formuliert wird, um topische Mittel, wie z.B. flüssige oder feste Öl-in-Wasser-Emulsionen, Wasser-in-Öl-Emulsionen, Mehrfachemulsionen, Mikroemulsionen, PIT-Emulsionen, Bickering-Emulsionen, Hydrogele, alkoholische Gele, Lipogele, ein- oder mehrphasige Lösungen, Schäume, Salben, Pflaster, Suspensionen, Puder, Cremes, Cleanser, Seifen und andere übliche Mittel, die auch z.B. über Stifte, Masken oder als Sprays verabreicht werden können.

Die topischen Mittel umfassen einen oder mehrere kosmetisch verträgliche bzw. pharmazeutisch verträgliche Träger und/oder Zusatz- bzw. Hilfsstoffe, wie sie üblicherweise in derartigen Zubereitungen verwendet werden. Hier können beispielsweise Fette, Öle, Wachse, Silikone, Emulgatoren, Alkohole, Polyole, Verdickungsmittel, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Tenside, Weichmacher, Schaumbremsen, anionische, kationische, nichtionische oder amphotere Polymere, Alkanisierungs- oder Azidifizierungsmittel, Enthärter, Adsorbentien, Lichtschutzmittel, Elektrolyte, Sequestrierungsmittel, Wasser, organische Lösungsmittel, Konservierungsmittel, Bakterizide, Antioxidantien, Vitamine, Duftstoffe, Aromen, Süßungsmittel, Farbstoffe und Pigmente genannt werden.

Die erfindungsgemäßen topischen Formulierungen enthalten bevorzugt einen oder mehrere übliche Fettstoffe, z.B. pflanzliche Öle, flüssige Paraffinöle, Isoparaffinöle, synthetische Kohlenwasserstoffe, Di-n-alkylester, Fettsäuren, Fettalkohole, Esteröle, Hydroxycarbonsäurealkylester, Dicarbonsäureester, Diolester, symmetrische, unsymmetrische oder cyclische Ester oder Kohlensäureester mit Fettalkoholen, Mono-, Di- und Trifettsäureester mit Glycerin, Wachse und Siliconverbindungen.

Die Fettstoffe sind in der Regel in einer Menge von 0,1 bis 50 Gew.-%, bevorzugt von 0,1 bis 20 Gew.-%, insbesondere von 0,1 bis 15 Gew.-% in dem topischen Mittel vorhanden (jeweils bezogen auf das gesamte Mittel).

Die topischen Mittel können eine oder mehrere oberflächenaktive Substanzen als Emulgatoren oder Dispergiermittel enthalten. Geeignete Beispiele derartiger Emulgatoren bzw. Dispergiermittel sind bekannt.

Die Emulgatoren können in den topischen Mitteln beispielsweise in Anteilen von 0,1 bis 25 Gew.-%, stärker bevorzugt von 0,5 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das gesamte Mittel, vorhanden sein.

Die topischen Mittel können ebenfalls übliche Lichtschutzmittel, beispielsweise übliche UV-A- und/oder UV-B-Filter, enthalten. Eine Zusammenstellung üblicher UV-A- und UV-B-Filter, die auch in den erfindungsgemäßen Mitteln eingesetzt werden können, findet sich beispielsweise in der EP-A 1 081 140. Erfindungsgemäß können selbstverständlich auch die in dieser Druckschrift erstmals offenbarten neuen Sonnenschutzfilter in den erfindungsgemäßen Mitteln eingesetzt werden.

Geeignete organische, mineralische oder modifizierte mineralische Lichtschutzfilter sind auch in der WO 01/64177 angegeben, auf die insoweit ebenfalls Bezug genommen wird.

Falls gewünscht, können die erfindungsgemäßen Mittel ebenfalls Proteinhydrolysate oder Derivate davon sowie geeignete Mono-, Oligo- oder Polysaccharide oder deren Derivate enthalten, wie sie z.B. in der WO 01/64177 offenbart sind. Weitere geeignete Hilfs- und Zusatzstoffe wie Vitamine, Provitamine und Vitaminvorstufen, Alantopin, Bisabolol, Antioxidantien, Ceramide und Pseudoceramide, Triterpene, monomere Catechine, Verdickungsmittel, Pflanzenglycoside, strukturgebende Mittel (Strukturanten), Dimethylisosorbid, Lösungsmittel, Quell- und Penetrationshilfsstoffe, Parfümöle, Pigmente und Farbstoffe zum Anfärben des Mittels, Substanzen zur Einstellung des pH-Werts, Komplexbildner, Trübungsmittel, Perlglanzmittel, Treibmittel, filmbildende, emulsionsstabilisierende, verdickende oder adhäsive Polymere, insbesondere kationische, anionische sowie nicht-ionische Polymere, sind ebenfalls in der WO 01/64177 offenbart, auf die insoweit Bezug genommen wird.

Die Mittel sind bevorzugt derart formuliert, daß sie zur topischen Verabreichung geeignet sind. Die topische Verabreichung erfolgt bevorzugt mindestens einmal pro Tag, z.B. zwei- oder dreimal am Tag. Die Behandlungsdauer beträgt in der Regel mindestens zwei Tage bis die gewünschte Wirkung erzielt wurde. Die Behandlungsdauer kann auch mehrere Wochen oder Monate betragen.

Die Menge des aufzutragenden Mittels richtet sich nach der Konzentration des Wirkstoffs in dem Mittel sowie der Schwere der zu behandelnden Erkrankung bzw. dem gewünschten kosmetischen Erfolg. In der Regel ist bei einer pharmazeutischen Verwendung die anzuwendende Menge an Wirkstoff pro Anwendung höher als bei einer kosmetischen Verwendung. Eine geeignete Menge für die Anwendung hängt von der Beschaffenheit der Haut, der zu behandelnden Person sowie von der Schwere und Art der zu behandelnden Hautverfärbung und anderen Faktoren ab, die einem behandelnden Arzt oder Kosmetiker bekannt sind. Beispielsweise kann die Auftragung derart erfolgen, daß eine Creme auf die Haut aufgetragen wird. Eine Creme wird üblicherweise in einer Menge von 2 mg Creme / cm<sup>2</sup> Haut aufgetragen. Die aufgetragene Menge ist aber nicht kritisch, und sollte sich mit einer bestimmten aufgetragenen Wirkstoffmenge kein Behandlungserfolg einstellen, kann die aufgetragene Menge ohne weiteres erhöht werden, beispielsweise, indem höher konzentrierte topische Formulierungen verwendet werden.

Erfindungsgemäß kann der Wirkstoff als solcher oder auch in enkapsulierter Form, zum Beispiel in liposomaler Form, formuliert werden. Liposome werden vorteilhafterweise mit Lecithinen ohne oder mit Zusatz von Sterolen oder Phytosterolen gebildet. Die Enkapsulierung des Wirkstoffs kann alleine oder zusammen mit anderen Wirkstoffen erfolgen.

In dem erfindungsgemäßen Mittel ist das Biotin in einer Menge von 0,0001 Gew.-% bis etwa 50 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels vorhanden. Stärker bevorzugt ist Biotin in einer Menge von 0,01 Gew.-% bis etwa 20 Gew.-%, noch stärker bevorzugt in einer Menge von etwa 0,01 Gew.-% bis etwa 1 Gew.-%, insbesondere in einer Menge von etwa 0,1 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels vorhanden.

Zur Art und Herstellung der topischen Mittel sowie zur Offenbarung beispielhafter Zusatzstoffe kann auf die einschlägige Literatur verwiesen werden, z.B. auf NOWAK G.A., Die kosmetischen Präparate, - Band 2, Die kosmetischen Präparate - Rezeptur, Rohstoffe, wissenschaftliche Grundlagen (Verlag für chem. Industrie H. Ziolkowsky KG, Augsburg).

Es ist ebenfalls möglich, Biotin als orales Mittel zu formulieren, beispielsweise in Form von Pillen, Tabletten, Kapseln, die z.B. ein Granulat oder Pellets enthalten, als flüssige orale Formulierungen oder als Zusatzstoff zu Nahrungsmitteln, wie es dem Fachmann prinzipiell bekannt ist. Geeignete Verfahren und Zusatzstoffe, mit denen die oral zu verabreichenden



Mittel erfindungsgemäß hergestellt werden können, sind z.B. in dem Standardwerk "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott, Williams und Wilking (Herausgeber) 2000 offenbart, auf das insoweit Bezug genommen wird.

Als übliche Zusatzstoffe für orale Mittel, insbesondere für Tabletten, können übliche Exzipienten wie mikrokristalline Cellulose, Natriumcitrat, Calciumcarbonat, Dinatrium- oder Dikaliumphosphat, Natrium- oder Kaliumphosphat, Glycin, Sprengmittel wie Stärke oder Alginsäure, Bindemittel wie Polyvinylpyrrolidon, Saccharose, Gelatine und Gummi arabicum, Gleitmittel wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat oder Talkum für die Tablettierung verwendet werden. Werden die Mittel in Gelatinekapseln gefüllt, sind übliche Hilfsstoffe für die Herstellung von Granulat Laktose oder Milchezucker sowie Polyethylenglykole mit hohem Molekulargewicht. Weitere Hilfs- und Zusatzstoffe sowie geeignete Hilfs- und Zusatzstoffe für andere orale Formulierungen, insbesondere auch für die Formulierung als Nahrungsmittelzusatzstoffe, sind dem Fachmann bekannt, und es kann auf die einschlägige Literatur verwiesen werden, z.B. auf Grundzüge der Lebensmitteltechnik, Horst-Dieter Tscheuschner (Hrsg.) 2., Neubearb. Aufl. Hamburg: Behr's 1996.

Im Falle eines oralen Mittels beträgt der Gehalt an Wirkstoff (d.h. an Biotin bzw. Biotinderivat) in dem Mittel üblicherweise 1% bis 90%, bevorzugt 10% bis 80%, z.B. 50% oder mehr. Die Verabreichung erfolgt derart, daß die gewünschte Wirkung eintritt und hängt von dem Zustand des Patienten, der Art und Schwere der zu behandelnden Hautverfärbung, etc. ab und kann von einem Fachmann leicht bestimmt werden. Eine übliche tägliche Dosierung liegt in einem Bereich von 0.1 µg/Tag bis 50 mg/Tag, z.B. 20 µg/Tag bis 2 mg/Tag.

Erfindungsgemäß wurde weiterhin überraschend gefunden, daß Biotin neben der eigenen Wirksamkeit zur Hautaufhellung eine unerwartet hohe hautaufhellende Wirkung zeigt, wenn es zusammen mit Vitamin C oder einem Vitamin C-Derivat verabreicht wird.

Vitamin C-Derivate sind bekannt, und hierunter werden erfindungsgemäß alle Verbindungen verstanden, die in vivo oder in vitro Vitamin C freisetzen, sowie Solvate, Hydrate und Salze davon. Als Beispiele für Vitamin C-Derivate können Glukoside der Ascorbinsäure und Phosphate der Ascorbinsäure und insbesondere Magnesiumascorbylphosphat, Natriumascorbylphosphat, Calciumascorbylphosphat, Kaliumascorbylphosphat und gemischte Salze, wie z.B.

Natriummagnesiumascorbylphosphat oder Natriumcalciumascorbylphosphat genannt werden. Insbesondere die Phosphate liegen häufig als Hydrate vor, wobei die Dihydratform die gebräuchlichste ist. Besonders bevorzugt wird Biotin erfindungsgemäß zusammen mit Natriumascorbylphosphat eingesetzt und am stärksten bevorzugt in der Form des Dihydrats, wie es beispielsweise unter der Produktbezeichnung STAY-C 50 von der Firma Roche Vitamins AG erhältlich ist.

Es war bekannt, daß Vitamin C eine hautaufhellende Wirksamkeit zeigt, es war jedoch nicht bekannt, daß eine Kombination von Biotin und Vitamin C bzw. einem Vitamin C-Derivat eine hautaufhellende Wirksamkeit zeigt, die weitaus stärker ausgeprägt ist, als die hautaufhellende Wirksamkeit des Vitamin C allein.

Erfindungsgemäß kann das Vitamin C bzw. das Derivat davon in die gleiche Formulierung eingearbeitet werden, in der auch das Biotin vorliegt. Vitamin C bzw. das Derivat davon wird bevorzugt in einer Menge von 0,001 Gew.-% bis etwa 50 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels in einem topischen Mittel eingesetzt. Stärker bevorzugt ist Vitamin C bzw. das Derivat davon in einem topischen Mittel in einer Menge von 0,01 Gew.-% bis etwa 20 Gew.-%, noch stärker bevorzugt in einer Menge von etwa 0,1 Gew.-% bis etwa 15 Gew.-%, z.B. 1 bis etwa 5 Gew.-%, wie etwa 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels vorhanden. Bezüglich der Menge an Vitamin C bzw. des Derivats davon in einem oralen Mittel kann auf die vorstehenden Ausführungen zu Biotin verwiesen werden, die ebenfalls für die Menge und Dosierung des Vitamin C bzw. des Derivats davon gilt.

Erfindungsgemäß wird unter dem Ausdruck "Mittel" auch eine Ausführungsform verstanden, in der das Mittel in zwei separaten Teilen vorliegt, wobei ein Teil den Wirkstoff Biotin und der andere Teil das Vitamin C oder das Derivat davon enthält. Bei den beiden separaten Teilen des Mittels kann es sich jeweils um topisch aufzutragende Mittel handeln oder jeweils um oral zu verabreichende Mittel, es ist aber auch möglich, daß ein separater Teil des Mittels topisch aufzutragen ist und der andere Teil des Mittels oral zu verabreichen ist, so daß in dem erfindungsgemäßen Mittel z.B. ein separater Teil den Wirkstoff Biotin enthält und topisch zu verabreichen ist, während der andere separate Teil den Wirkstoff Vitamin C oder ein Derivat davon enthält und oral zu verabreichen ist oder wobei der separate Teil des Mittels, der den Wirkstoff Biotin enthält, oral zu verabreichen ist und der separate Teil des Mittels, der den Wirkstoff Vitamin C bzw. das Derivat davon enthält, topisch zu verabreichen ist.

Für die Herstellung, die Inhaltsstoffe, die Wirkstoffgehalte und die Dosierungen der separaten Teile des Mittels kann auf die vorstehenden Ausführungen zu den topischen und oralen Formulierungen mit Biotin verwiesen werden, die entsprechend auch für die erfindungsgemäße Ausführungsform gelten, in der das Mittel in zwei separaten Teilen vorliegt, die jeweils einen Wirkstoff enthalten. Die Menge an Vitamin C bzw. des Derivats davon in dem anderen separaten Teil ist entsprechend der Ausführungsform, in der das Mittel nicht in Form von zwei separaten Teilen vorliegt, sondern beide Wirkstoffe im Gemisch vorliegen, so daß auf die vorstehenden Ausführungen verwiesen werden kann.

Sofern das Mittel sowohl Biotin als auch Vitamin C oder ein Derivat davon enthält, ist das Gewichtsverhältnis des Vitamin C zu Biotin vorzugsweise 500:1 bis 1:500, stärker bevorzugt 100:1 bis 1:100 und insbesondere 30:1 bis 1:30. Es ist weiterhin bevorzugt, daß die Menge an Vitamin C bzw. des Derivats davon in dem Mittel höher ist als die Menge an Biotin. Die vorstehenden Angaben gelten sowohl für die Ausführungsformen, in denen Biotin und Vitamin C bzw. ein Derivat davon im Gemisch miteinander vorliegen als auch für Ausführungsformen, bei denen das Mittel aus zwei separaten Teilen besteht, wobei der eine Teil den Wirkstoff Biotin und der andere Teil den Wirkstoff Vitamin C bzw. ein Derivat davon enthält.

Soweit die hier genannten Wirkstoffe als Hydrate oder Solvate vorliegen können, sind auch die Hydrate und Solvate von der vorliegenden Erfindung umfaßt.

Bevorzugt wird erfindungsgemäß ein Mittel, das beide Wirkstoffe im Gemisch miteinander enthält, besonders bevorzugt ist ein topisch zu verabreichendes Mittel.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

## **1. Formulierungsbeispiel**

Aus folgenden Bestandteilen wurde auf an sich bekannte Art und Weise eine Creme hergestellt.

	<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>INCI Benennung</u>	<u>% w/w</u>
<b>A)</b>	Brij 721	Steareth 21	4,00
	Brij 72	Steareth 2	2,00
	Lanette O	Cetearyl Alcohol	2,00
	Glyceryl Myristate	Glyceryl Myristate	3,00
	Oleic Acid	Oleic Acid	6,00
	Tegosoft M	Isopropyl Myristate	3,00
	Estol 1517	Isopropyl Palmitate	3,00
	Transcutol CG	Ethoxydiglycol	5,00
	Phenonip	Phenoxyethanol & Methylparaben & Ethylparaben & Propylparaben & Butylparaben	0,80
	Dow Corning 200, 350 cs	Dimethicone	0,50
	BHT	Butylated Hydroxytoluene	0,05
<b>B)</b>	Deionized water	Aqua	Ad 100
	Propylene Glycol	Propylene Glycol	5,00
	Edeta BD	Disodium EDTA	0,10
	Keltrol T	Xanthan Gum	0,20
	Carbopol ETD 2001	Carbomer	0,30
<b>C)</b>	TEA 99%	Triethanolamine	qs pH 7
	Biotin	Biotin	0,10
	Deionized water	Aqua	10,00
<b>D)</b>	Deionized water	Aqua	6,00
	STAY-C 50	Sodium Ascorbyl Phosphate	3,00

Teile A) und B) wurden getrennt voneinander unter Rühren jeweils auf 75°C erwärmt. Sobald die Teile A) und B) homogen waren, wurde Teil B) dem Teil A) unter Rühren zugefügt. Es wurde mit 11000 UpM. 30 Sekunden homogenisiert. Teil C) wurde gemischt auf 65°C vorerwärmt und zu dem homogenisierten Gemisch aus A) und B) zugegeben. Das Gemisch aus A), B) und C) wurde auf 40°C abgekühlt, und Teil D) wurde zugesetzt. Es wurde unter Rühren auf Umgebungstemperatur (25°C) abgekühlt.

Die entstandene Creme hatte einen pH-Wert von 7,0 und zeigte eine Viskosität (Brookfield RVT, 25°C, Spindel 5, 10 UpM) von etwa 20.000 cP.

Auf entsprechende Art und Weise wurde neben einer erfindungsgemäßen Creme ein Placebo hergestellt, bei dem weder Natriumascorbylphosphat noch Biotin vorhanden waren, sowie eine Creme mit ausschließlich 0,1% Biotin und eine Creme mit ausschließlich 3% Natriumascorbylphosphat.

## 2. Testbeispiel

39 weibliche Probanden wurden in drei Gruppen zu je 13 Personen aufgeteilt. Die Probanden applizierten während drei Monaten zweimal täglich je eine Testformulierung auf die linke und eine zweite auf die rechte Gesichtshälfte sowie auf den linken und den rechten Handrücken. Die Testformulierungen waren codiert und entsprachen einer Placeboformulierung und einer Formulierung mit der gewünschten Testsubstanz. Die drei Gruppen testeten dabei die vorstehend hergestellten Cremes mit 3% Natriumascorbylphosphat (STAY-C 50), 0,1% Biotin und mit einem Gemisch aus 3% Natriumascorbylphosphat und 0,1% Biotin.

Zur Messung der Aufhellung der Altersflecken wurde ein Chromometer CR 300 verwendet. Die erhaltenen Werte wurden als ITA°-Wert angegeben. ITA° beschreibt den Pigmentierungsgrad der Haut bzw. der Altersflecken. Die nachstehend wiedergegebenen Werte entsprechen den Differenzen des ITA° gegenüber dem Basiswert vor Beginn der Studie. Je höher der Wert, desto stärker die Aufhellung der Haut. Die ITA°-Wert wurden nach 29, 57 und 85 Tagen, das heißt nach etwa einem Monat, nach etwa zwei Monaten und nach etwa drei Monaten bestimmt. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle aufgeführt.

Produkt	ITA°			ITA°-p-Werte		
	Tag 29	Tag 57	Tag 85	Tag 29	Tag 57	Tag 85
Placebo	1,53	7,67	9,29	0,381	0,953	0,857
3% NAP	4,46	7,53	8,80			
Placebo	2,75	5,93	8,07	0,156	0,480	0,217
0,1% Biotin	5,57	7,55	11,16			
Placebo	3,32	6,89	9,70	0,055	0,006	0,045
3% NAP + 0,1% Biotin	7,16	11,65	13,42			

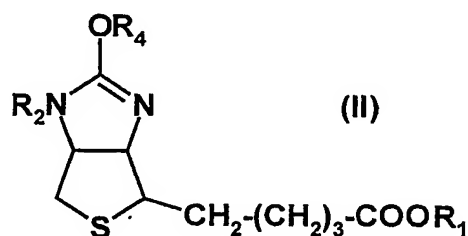
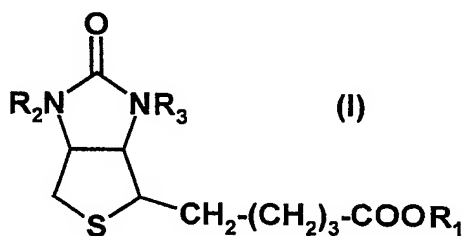
Die Studie wurde während der Wintermonate durchgeführt, und in dieser Zeit hellt sich die Haut auf natürliche Art auf. Damit ist zu erklären, daß auch die Placeboformulierungen eine leichte Hautaufhellung zeigen. Der Hautaufhellungseffekt für die Placeboformulierungen ist aber nur gering.

Überraschenderweise zeigt Biotin bereits in einer Konzentration von 0,1% einen Hautaufhellungseffekt, der nach einem und drei Monaten höher ist und nach zwei Monaten etwa genauso hoch ist wie der des bekannten Hautaufhellungsmittels Vitamin C. Besonders überraschend ist die sehr hohe hautaufhellende Wirksamkeit eines Gemisches aus 3% Natriumascorbylphosphat und 0,1% Biotin.

Die Ergebnisse der Studie sind in den Figuren 1 bis 3 dargestellt.

**Patentansprüche:**

1. Verwendung von Biotin, eines Biotinderivats oder eines Salzes davon zur Herstellung eines Mittels zur Aufhellung der Haut, zur Ausglättung von farblichen Hautunebenheiten und/oder zur Behandlung von Altersflecken.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich beim Biotinsalz um ein Alkalisalz, Erdalkalisalz oder ein Ammoniumsalz oder um ein Hydrochlorid des Biotins oder des Biotinderivats handelt.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei es sich bei dem Biotinderivat um eine Verbindung der Formel I oder der Formel II handelt



wobei

$R_1$  = H,  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl,  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkyl, Aryl

$R_2$  und  $R_3$  = unabhängig voneinander H,  $C_1$ - $C_5$ -Alkoxycarbonyl und

$R_4$  = H,  $C_1$ - $C_{20}$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_5$ -Alkoxycarbonyl ist.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei es sich bei dem Mittel um ein topisch zu verabreichendes Mittel handelt.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei es sich bei dem Mittel um ein oral zu verabreichendes Mittel handelt.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei es sich bei dem Mittel um ein kosmetisches Mittel handelt.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei es sich bei dem Mittel um ein Arzneimittel handelt.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei das Biotin, das Biotinderivat oder das Salz davon in einer Konzentration von 0,001 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Mittels, vorhanden ist.
9. Verwendung nach Anspruch 8, wobei das Biotin, das Biotinderivat oder das Salz davon in einer Konzentration von 0,01 bis 1 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Mittels, vorhanden ist.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei das Biotin, das Biotinderivat oder das Salz davon zusammen mit Vitamin C oder einem Vitamin C-Derivat verwendet wird.
11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei das Biotin, das Biotinderivat oder das Salz davon zusammen mit Natriumascorbylphosphat oder einem Hydrat davon, insbesondere dem Dihydrat davon, verwendet wird.
12. Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, wobei das Vitamin C bzw. das Vitamin C-Derivat in einer Konzentration von 0,001 bis 50 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Mittels, vorhanden ist.
13. Verwendung nach Anspruch 12, wobei das Vitamin C bzw. das Vitamin C-Derivat in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Mittels, vorhanden ist.
14. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 13, wobei das Verhältnis von Vitamin C bzw. dem Vitamin C-Derivat zu Biotin, dem Biotinderivat oder dem Salz davon 500:1 bis 1:500 ist, bezogen auf das Gewicht.
15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei das Verhältnis von Vitamin C bzw. dem Vitamin C-Derivat zu Biotin, dem Biotinderivat oder dem Salz davon 30:1 bis 1:30 ist, bezogen auf das Gewicht.

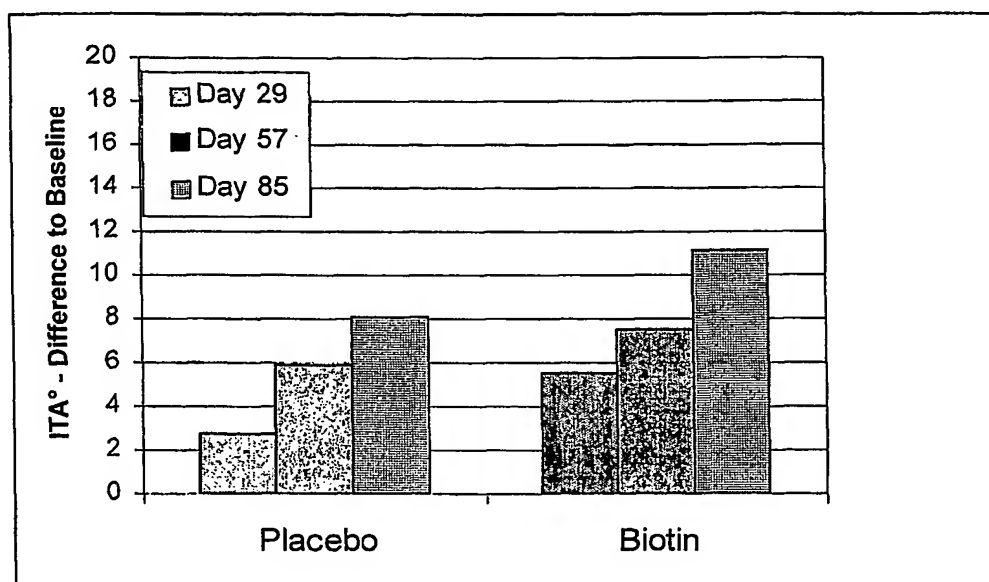


16. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 15, wobei das Mittel derart ausgestaltet ist, daß Biotin, das Biotinderivat oder das Salz davon und Vitamin C bzw. das Vitamin C-Derivat voneinander separiert vorliegen.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei einer der Wirkstoffe zur oralen Verabreichung formuliert ist und der andere Wirkstoff zur topischen Verabreichung formuliert ist.

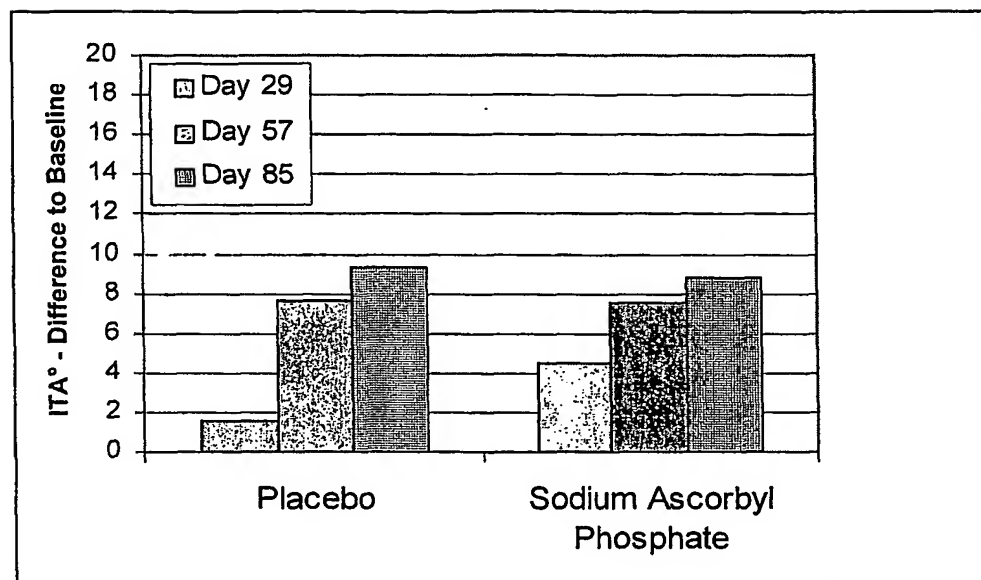
1/3

Figur 1



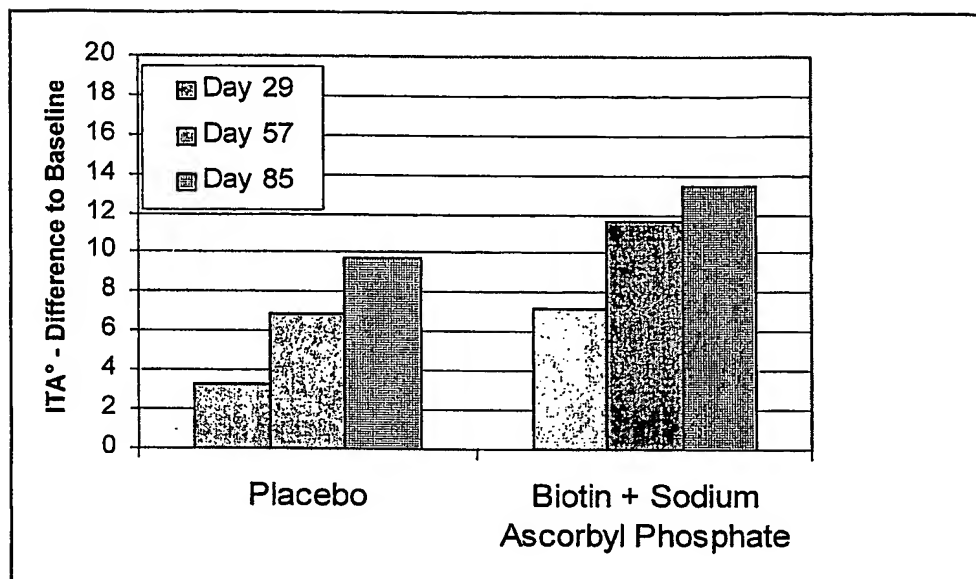
2/3

Figur 2



3/3

Figur 3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/009048

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K7/48 A61K31/4188 A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 436 414 B1 (RASCHKE THOMAS ET AL) 20 August 2002 (2002-08-20) column 1, line 8 - line 15 column 1, line 48 - line 49 column 4, line 1 - line 16 column 6, line 10 - line 28	1-4,6-9
E	EP 1 449 514 A (BEIERSDORF AG) 25 August 2004 (2004-08-25) page 2, paragraph 1 page 2, paragraph 9 - paragraph 10 page 4, paragraph 23 page 5, paragraph 31 - paragraph 34 claims 1,2,11,12	1-4,6-9
A	US 5 710 177 A (SAUERMANN ET AL) 20 January 1998 (1998-01-20) the whole document	1-17

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 2005

Date of mailing of the international search report

27/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menidjel, R

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/009048

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 519 039 A (LEUNG ET AL) 21 May 1996 (1996-05-21) the whole document	1-17
A	US 4 584 191 A (HOSTETTLER ET AL) 22 April 1986 (1986-04-22) the whole document	1-17

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/009048

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Although claims 1-17 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009048

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 6436414	B1	20-08-2002	DE	19941769 A1	08-03-2001
			EP	1 088547 A2	04-04-2001
EP 1449514	A	25-08-2004	EP	1 449514 A1	25-08-2004
US 5710177	A	20-01-1998	DE	4242876 A1	23-06-1994
			AT	169211 T	15-08-1998
			WO	9414412 A1	07-07-1994
			DE	59308849 D1	10-09-1998
			EP	0674505 A1	04-10-1995
			ES	2121178 T3	16-11-1998
			JP	8504774 T	21-05-1996
US 5519039	A	21-05-1996	AT	154879 T	15-07-1997
			AU	654812 B2	24-11-1994
			AU	7565891 A	21-10-1991
			CA	2078670 A1	28-09-1991
			DE	69126703 D1	07-08-1997
			DE	69126703 T2	05-02-1998
			DK	527757 T3	19-01-1998
			EP	0527757 A1	24-02-1993
			ES	2106076 T3	01-11-1997
			WO	9114431 A1	03-10-1991
			GR	3024544 T3	31-12-1997
			HK	1001185 A1	29-05-1998
			JP	3409127 B2	26-05-2003
			JP	5505819 T	26-08-1993
			US	5459153 A	17-10-1995
US 4584191	A	22-04-1986	CH	656067 A5	13-06-1986
			AR	229194 A1	30-06-1983
			AT	20065 T	15-06-1986
			AU	564022 B2	30-07-1987
			AU	8972082 A	16-06-1983
			BR	8207145 A	20-12-1983
			CA	1208564 A1	29-07-1986
			DE	3271463 D1	03-07-1986
			EP	0081771 A1	22-06-1983
			ES	8401976 A1	01-04-1984
			IE	54244 B1	02-08-1989
			JP	1732438 C	17-02-1993
			JP	4020920 B	07-04-1992
			JP	58105991 A	24-06-1983
			MX	160593 A	27-03-1990
			PT	75958 A ,B	01-01-1983
			ZA	8208915 A	28-03-1984



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/009048

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/48 A61K31/4188 A61P17/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 436 414 B1 (RASCHKE THOMAS ET AL) 20. August 2002 (2002-08-20) Spalte 1, Zeile 8 - Zeile 15 Spalte 1, Zeile 48 - Zeile 49 Spalte 4, Zeile 1 - Zeile 16 Spalte 6, Zeile 10 - Zeile 28	1-4, 6-9
E	EP 1 449 514 A (BEIERSDORF AG) 25. August 2004 (2004-08-25) Seite 2, Absatz 1 Seite 2, Absatz 9 - Absatz 10 Seite 4, Absatz 23 Seite 5, Absatz 31 - Absatz 34 Ansprüche 1,2,11,12	1-4, 6-9
A	US 5 710 177 A (SAUERMANN ET AL) 20. Januar 1998 (1998-01-20) das ganze Dokument	1-17
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27/05/2005

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 6818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menidjel, R

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/009048

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 519 039 A (LEUNG ET AL) 21. Mai 1996 (1996-05-21) das ganze Dokument	1-17
A	US 4 584 191 A (HOSTETTLER ET AL) 22. April 1986 (1986-04-22) das ganze Dokument	1-17

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/009048

## Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 1-17 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/009048

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 6436414	B1	20-08-2002	DE	19941769 A1	08-03-2001
			EP	1088547 A2	04-04-2001
EP 1449514	A	25-08-2004	EP	1449514 A1	25-08-2004
US 5710177	A	20-01-1998	DE	4242876 A1	23-06-1994
			AT	169211 T	15-08-1998
			WO	9414412 A1	07-07-1994
			DE	59308849 D1	10-09-1998
			EP	0674505 A1	04-10-1995
			ES	2121178 T3	16-11-1998
			JP	8504774 T	21-05-1996
US 5519039	A	21-05-1996	AT	154879 T	15-07-1997
			AU	654812 B2	24-11-1994
			AU	7565891 A	21-10-1991
			CA	2078670 A1	28-09-1991
			DE	69126703 D1	07-08-1997
			DE	69126703 T2	05-02-1998
			DK	527757 T3	19-01-1998
			EP	0527757 A1	24-02-1993
			ES	2106076 T3	01-11-1997
			WO	9114431 A1	03-10-1991
			GR	3024544 T3	31-12-1997
			HK	1001185 A1	29-05-1998
			JP	3409127 B2	26-05-2003
			JP	5505819 T	26-08-1993
			US	5459153 A	17-10-1995
US 4584191	A	22-04-1986	CH	656067 A5	13-06-1986
			AR	229194 A1	30-06-1983
			AT	20065 T	15-06-1986
			AU	564022 B2	30-07-1987
			AU	8972082 A	16-06-1983
			BR	8207145 A	20-12-1983
			CA	1208564 A1	29-07-1986
			DE	3271463 D1	03-07-1986
			EP	0081771 A1	22-06-1983
			ES	8401976 A1	01-04-1984
			IE	54244 B1	02-08-1989
			JP	1732438 C	17-02-1993
			JP	4020920 B	07-04-1992
			JP	58105991 A	24-06-1983
			MX	160593 A	27-03-1990
			PT	75958 A ,B	01-01-1983
			ZA	8208915 A	28-03-1984